

10-c 妊産婦の抗赤血球不規則同種抗体

東京大学医学部附属病院輸血部

遠山 博・柴田 洋一

研究目的

胎児障害の原因の一つとして、母児血液型不適合の問題は極めて重要であることは申すまでもない。

母児血液型不適合による新生児溶血性疾患は、母体血清中に胎児赤血球抗原と特異的に反応する抗体を生じ、このIgG抗体が母体から胎盤を通過して児に移行し、児赤血球との抗原・抗体反応をおこして児赤血球の寿命を短縮し、これらを破壊することによって児に高度の貧血をおこし、胎児水腫などの重篤な症状をおこして子宮内死亡の原因となり、また重篤な黄疸は核黄疸をおこして脳神経障害を遺す。母児血液型不適合によりおこる胎児障害は理論的には極めて多種類の血液型に起因し得るが、臨床的に常に問題となるのはそのうちの一部であろう。発生頻度が最も高く、重症なものは申す迄もなくRho(D)因子によるものである。しかしその他のC, E, \bar{c} , e等のRh式因子によるものもかなりある。ABO式血液型不適合によるものは、その頻度は高いが軽症のものが多くといわれる。Rh式, ABO式以外の血液型不適合による新生児溶血性疾患は一般には稀であるが、中には重篤なものもある。

妊産婦におけるこれらの不規則同種抗赤血球抗体の産生には2つの障害があり、新生児溶血性疾患のほか、妊産婦の分娩時その他の場合の輸血に際して重篤な輸血副作用をおこすことがある。

本研究は、病院の男女入院患者、男女篤志献血者を対照として、妊産婦の血清中にどのような頻度で、どのような種類の不規則同種抗体が存在するかを検索するのを目的とした。なお同時に不規則自己抗体をも同時に検査した。このような研究で例数の多い充実した調査は本邦ではあまり見ることができない。なお検出手技もかなりの熟練した手技を必要とする。

研究方法

東京大学附属病院を訪れた妊産婦のほぼ全員について、分娩に到るまでのいろいろの時期に採血し、その血液の血清中の不規則同種抗体 irregular alloantibody のスクリーニングを施行し、抗体を検出し得たものについては、それ等を同定して分類した。

I. スクリーニングには、O型のパネル血球の二種を被検血清に別々に加える。この二種の血球を合わせると、臨床上重要度の高い赤血球抗原一式(D, C, E, \bar{c} , e, K, \bar{K} , Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, Le^a, Le^b, Lu^a, Lu^b, M, N, S, \bar{s} , P₁, Xg等)を揃えている。われわれは米国Ortho Diagnostics Inc.社のSelectogen Reagent Red Blood Cells I, II及び日本赤十字社製のパネル血球を使用した。

II. 同定にはOrtho社製の10種の異なった抗原組合せのパネル血球を使用した。被検血清に加えた10種(Na1~Na10)血球の凝集反応のパターンから抗体の種類を同定した。これらのパネル血球はIdentigen Reagent Blood cells Na1~10である。各パネル血球について、スクリーニング、同定ともに次の3法をルーチンに併用した。

a) 食塩水法：小試験管に被検血清1~2滴をとり、生理食塩水にパネル血球を2%に浮遊させた液1滴を加え、軽遠沈して凝集または溶血の有無を肉眼的に判定した。

b) 酵素処理血球法(ficin法)：Haber and Rosenfield法を若干修飾した。ficin 250 mgを25 mlのHendry緩衝液(pH7.4)に溶解する。この1% ficin溶液1滴と2%パネル血球浮遊液9滴を試験管内で混合し、37°C15分加温し、生理食塩水で1回洗滌、この血球を2%浮遊液とする。このficin処理パネル血球浮遊液2滴を被検血清2滴と混合し、37°C1時間加温後遠沈し、凝集又は溶血反応の有無を判定する。

c) 間接Coombs法：被検血清2滴に2%血球浮遊液の1滴を加え、37°C30~60分加温してこの血球を生理食塩水で4回充分に洗滌し、抗ヒトglobulin血清1~2滴を加え軽遠沈し凝集の有無を判定する。

被検血液の血球をその血清に加える対照試験によって不規則自己抗体irregular autoantibodyをも検出し、同種抗体と対照した。

さらに同期間における輸血を計画した患者(男・女)、健康なる篤志献血供血者(男・女)のそれらと比較した。

研究結果

多数例をとるために1968年～1980年までの13年間の検査総数74,595人、その内訳は18,623人の妊産婦、27,021人の患者、28,951人の供血者の血清について不規則抗体を検査した。その成績は図のごとくである。左の欄に不規則同種抗体を並べたが、上方はRh式血液型に関連した抗体、中段にLewis式血液型に関連した抗体、さらに下段にRh, Lewis式両血液型以外の諸血液型に関連した抗体群を並べた。同種抗体の頻度は、

1) 妊産婦18,623例中、抗体は276例(1.48%)。患者27,021例中、抗体は305例(1.13%)であって、男137例、女168例であった。以上に対して健康を自負する供血者は28,951例中、抗体は僅かに48例(0.17%)であって、男32例、女が16例であった。妊産婦の抗体保有率は患者のそれよりはコンスタントに高いことを証明し得た($P < 0.001$)。これに対して供血者のそれはさすがに著しく低いとはいえ、輸血歴のない男性で抗体(かなりが自然抗体)を保有しているものがあつた。患者総数、供血者総数の男女比を失したのは遺憾であるが、患者では男性が女性よりやや多く、供血者では男性が女性の5～10倍と推定される。

2) 276例の同種抗体を種類別にみると、Rh式の抗-D 53例、抗-D+抗-C 3例、抗-D+抗-E 1例、抗-E 28例、抗-E+抗-c 2例、抗-C+抗-c+抗-E+抗-e 1例; Lewis式の抗-Le^aが実に129例、抗-Le^bが23例、抗Le^a+抗-Le^bが25例に達した。その他の血液型抗体では抗-P 7例、抗-M 2例、抗-s 1例であった。これら成績中本研究で最も重要なことは、矢張り抗-D抗体を産生している妊産婦が計57例(その中で4例は複合抗体)と多かつたことである。

D因子は抗-Dを産生させる抗原力 antigenic potency が極めて強いので、D陽性血を輸血されたD陰性患者は半数以上の高頻度で抗-Dを産生してしまう。本成績では計68例の抗-D所有者の中で男性は僅か4例(5.9%)に過ぎなかつた。これは輸血の前に患者のD因子の判定を施行してD陰性患者にはD陰性血を供給する方式が既に本邦に定着していることを示している。従つて抗-Dを産生する原因はそのほとんどが妊娠免疫によることを示唆している。

3) 患者の抗-E抗体は94例の多きを数え、さらに

複合抗体として最も普遍的な抗体として知られる抗-E+抗-cが28例もあり、この両者の和は122例の多数に及んだ。従つて輸血患者にとっては抗-E抗体は最重要な抗体となる。日本人に於いてはE陽性とE陰性の頻度がほぼ相半ばする。輸血にあつてE陰性の患者に対しては、D因子のごときチェックは特に施行されないため、E陰性患者に対するE陽性血輸血の頻度は全輸血の約1/4に及ぶことが推定される。そのため輸血によつて抗-E抗体を産生することはかなりの頻度に達するのに對して、妊娠による抗-E抗体の産生することはあまり多くないものと考えられる。

4) 抗-Lewis抗体(抗-Le^a, 抗-Le^b)については、妊婦においても極めて多数認められるが、その臨床的影響については、未だに結論を得ない。抗-Le^a及び抗-Le^b抗体はIgM抗体が多く、胎盤通過性に乏しいものと考えれば、新生児溶血性疾患はこれによりおこりにくく、事実この研究期間中には、抗-Lewis抗体に起因するところの著明な胎児障害の症例の報告には接しなかつた。

5) Rh式, Lewis式以外の血液型に関連する不規則同種抗体についてはその数が少なくなる。その中でP式の抗-P 7例, MNSS式の抗-M 2例, 抗-s 1例を検出し得た。これらの中の抗-P, 抗-Mは食塩水法(室温)で最もよく反応検出されるIgM抗体であり、抗-sは間接クームス法によつてのみ検出し得るIgG抗体であつた。被輸血患者に時としてみられたFy^a, Fy^b, JK^a, JK^b, Di^a, Di^b等は妊産婦の方には1例も検出されなかつた。

6) 検出方法としては、P式, MN式抗体には食塩水法がよいが、それ以外の血液型抗体では間接クームス法によるもの以外は発見し得ない血液型抗体が大部分であつた。もっとも抗-Rh抗体、特に抗-E抗体の検出においては酵素法(ficin法)が抜群の成績をあげ得た。

7) 表の下部は同研究期間中の同じ症例検体において、自己血球を対照として不規則自己抗体を同定した成績である。妊産婦は18,623例中150例(0.81%)、患者は27,021例中に553例(2.05%)、さらに対照の篤志供血者では28,951例中121例(0.42%)であつた。以上の成績をみると、患者が圧倒的に多いのは当然であると考えられる。妊産婦は比較的少ないと思われるが、正常人である供血者のそれらの約2倍の頻度を示している。

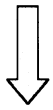
考察及び要約

以上妊産婦には、輸血を受けている患者より高頻度で不規則同種抗体を所有し、低頻度で不規則自己抗体を持っている。抗-D 以外は直ちに胎児障害には結びつきにくいとしても、出産時その他必要なときに施行され得る輸血に際しては、常に溶血性副作用（血管内 intravascular, 血管外 extravascular）の可能性をはらんでいる。

そのために妊娠にあたっては、妊婦及びその夫の ABO 式, Rh 式 (特に D 因子) を必ず判定し、また妊婦の血清中不規則抗体のスクリーニングを期に応じて精密な方法で検査するべきである。

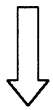
- 1) H. Tohyama et al.: Ten years study on detection of irregular red cell alloantibodies in sera of hospital patients, pregnant women and volunteer donors, The XV Congress of the International Society of Blood Transfusion, Paris, July 23-29, 1978
- 2) H. Tohyama et al.: Studies on detection of irregular red cell alloantibodies in sera of hospital patients, pregnant women and volunteer donors in Japan, Joint Meeting of the XV III th Congress of the International Society of Hematology and the XV I th Congress of the International Society of Blood Transfusion, Montreal, Canada, August 16-22, 1980

一部の成績は上記の学会で発表した。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



考察及び要約

以上妊産婦には、輸血を受けている患者より高頻度で不規則同種抗体を所有し、低頻度に不規則自己抗体を持っている。抗-D 以外は直ちに胎児障害には結びつきにくいとしても、出産時その他必要なときに施行され得る輸血に際しては、常に溶血性副作用(血管内 intravascular, 血管外 extravascular)の可能性をはらんでいる。

そのために妊娠にあたっては、妊婦及びその夫の ABO 式, Rh 式(特に D 因子)を必ず判定し、また妊婦の血清中不規則抗体のスクリーニングを期に応じて精密な方法で検査するべきである。

1)H.Tohyama et al.: Ten years study on detection of irregular red cell alloantibodies in sera of hospital patients, pregnant women and volunteer donors, The XV Congress of the International Society of Blood Transfusion, Paris, July 23-29, 1978

2)H.Tohyama et al.: Studies on detection of irregular red cell alloantibodies in sera of hospital patients, pregnant women and volunteer donors in Japan, Joint Meeting of the XV th Congress of the International Society of Hematology and the XVI th Congress of the International Society of Blood Transfusion, Montreal, Canada, August 16-22, 1980 一部の成績は上記の学会で発表した。